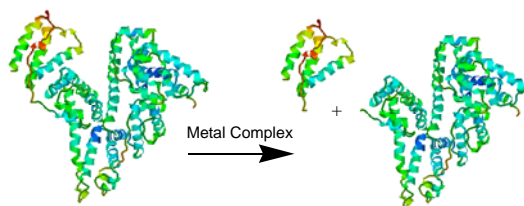


ディビジョン番号	5
ディビジョン名	錯体化学・有機金属化学

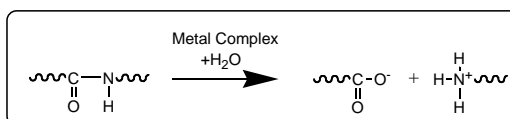
大項目	1. 錯体化学
中項目	1-3. 生物無機化学
小項目	1-3-4. タンパク質加水分解錯体の現状と将来性

## 概要

タンパク質加水分解錯体は、バイオテクノロジーや医療に関する実用的な酵素様触媒（人工酵素）をめざす観点から 1990 年代から研究が盛んになってきた。酵素と同じ平凡な元素の組み合わせで同様な活性を達成するという課題の克服は、元素の性質を最大限引き出す知恵の獲得でもあり、周辺分野に波及する革新的な技術に発展しうる。高活性触媒の実現（特に Zn(II) 錯体）および、反応の精密解析手段の開発等が望まれる。



# Activation or Inhibition of a Protein  
# Structural Analysis



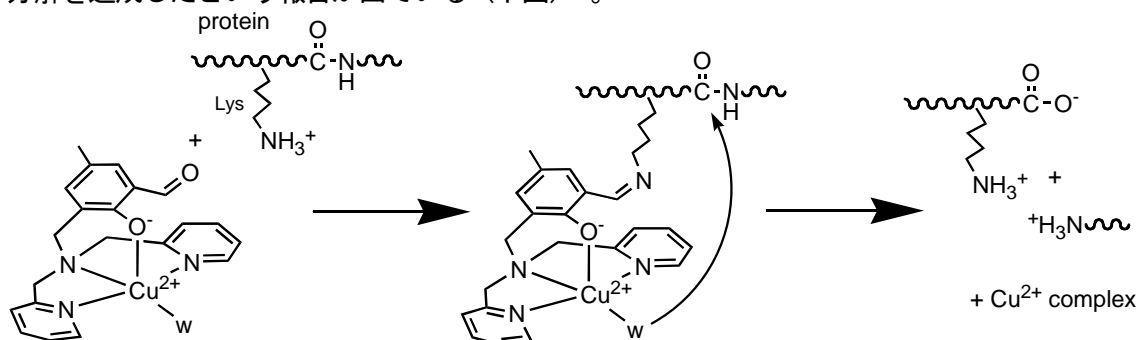
## 現状と最前線

最近、タンパク質加水分解が細胞内情報伝達の重要な要素であり生命機能の調節に深くかかわっている例が多く知られるようになってきた（例えば、生化学 2006 年 10 月号）。従って、タンパク質加水分解錯体は広く医療やバイオテクノロジーに関与しうる。

タンパク質加水分解錯体は、1990 年代から、それ以前からの金属酵素の反応機能の解明の観点に加え、実用的な酵素様触媒（人工酵素）をめざして研究が盛んになってきた。金属錯体の触媒作用の 1 つであるが、タンパク質の主鎖を形成するアミド結合（ペプチド結合）の加水分解を選択的に標的とする。この反応は酸塩基触媒作用によって進行し、金属イオンのルイス酸性に起因する性質が重要であることがわかっているが、生理的な条件下で非酵素的にペプチド結合を加水分解することはいまだ困難である。いわば、めざすべき道と到達点は見えているが、走り方が見えないという現状である。これは、水中で、金属イオンや水素イオンを我々の思惑通りに働かせるという、きわめて高いレベルの技術に挑んでいるためであろう。元素の性質を最大限引き出すという化学の力量に関しては、我々は酵素に匹敵する知恵をまだ持っていないことを示している。その知恵の解明は革新的な技術に結びつくはずである。

実際には、反応性の高いエステルや活性アミドの加水分解反応を調べた基礎研究が多く、通常のペプチド結合を分解した研究は比較的少ない。蛋白質の加水分解を達成した論文が、最近10年の間に続々発表されている。これからもわかるように、今後発展が期待される分野である。課題は高い活性と十分な位置選択性であるが、前者が第一に重要である。しかし、配位子の構造を種々変化させて金属イオンのルイス酸性、配位数、あるいは多核構造形成等を追求する従来の方法論では飛躍的な高活性は実現し難いのではないかと思われる。

酵素-反応基質複合体を形成して、分子内触媒を形成するのが酵素の高い触媒作用の一要因であると考えられているが、最近、この要素をうまく利用して、きわめて速いタンパク質加水分解を達成したという報告が出ている(下図)。



今後、この反応の詳細の検証(電子移動を伴う酸化的分解は完全に排除できるか等)および発展(Cu(II)以外でもこの原理が作用するか、リシン以外を標的とする原理を見出せるか)が期待される。

#### 将来予測と方向性

- ・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題
- ・ 酵素と同じ元素のみを使用する高活性触媒(特にZn(II)錯体)。その原理を応用した、水中での有機合成化学・グリーンケミストリーの推進。
- ・ 触媒-基質複合体の動的構造を解析する手法の開発。
- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題
- ・ 生物学や医学と提携できる錯体触媒の確立と、重要課題への応用(細胞機能制御、病因タンパク質除去)。
- ・ 1分子イメージング技術と組み合わせて、タンパク質1分子の反応過程を観測可能とする精密解析技術の開発。

#### キーワード

タンパク質 加水分解 金属錯体 人工酵素 酸塩基触媒

(執筆者: 八代 盛夫)